



Uso do icatibanto em gestante com AEH-FXII: relato de caso

Icatibant in a pregnant woman with HAE-FXII: a case report

Caroline Rosa Emergente Coutinho¹, Daniel Carlos Santos Macedo¹,
Erika P. Souza¹, Larissa Oliveira F. Silva Lima¹, Adriana Santos Moreno²,
Marina M. Dias², Luisa Karla Arruda², Eli Mansour¹

RESUMO

O angioedema hereditário (AEH) por variantes patogênicas no gene que codifica o Fator XII da coagulação (AEHFXII) é o tipo mais comum de AEH com inibidor de C1 normal (AEH-nC1INH). O AEH-FXII é altamente influenciado pela exposição ao estrogênio. Pacientes com esta condição tendem a ter piora do angioedema em períodos de elevação deste hormônio, como na gestação. Atualmente, não há tratamentos específicos aprovados para o manejo do AEH-FXII, e durante a gravidez o tratamento pode ser ainda mais desafiador, visto que os medicamentos recomendados como primeira linha nem sempre estão disponíveis. Neste relato, descrevemos o caso de uma gestante portadora de AEH-FXII que recebeu icatibanto em dose única durante crise de angioedema de vias aéreas superiores no terceiro trimestre, com desfecho favorável para a paciente e para o feto.

Descritores: Angioedema hereditário, antagonistas de receptor B2 da bradicinina, gravidez, fator XII.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) due to pathogenic variants in the factor XII gene (HAE-FXII) is the most common type of HAE with normal C1 inhibitor (HAE-nC1INH). HAE-FXII is highly influenced by estrogen exposure. Patients with this condition tend to experience worsening of angioedema-related symptoms during periods of elevated estrogen, such as pregnancy. Currently, there is no approved treatment for HAE-FXII, and during pregnancy management can be even more challenging, since first-line drugs are not always available. We report the case of a pregnant woman with HAE-FXII who received a single dose of icatibant during an upper airway angioedema attack in the third trimester, with a favorable outcome for the patient and fetus.

Keywords: Hereditary angioedema, bradykinin B2 receptor antagonists, pregnancy, factor XII.

Introdução

O angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, que se manifesta por crises recorrentes e imprevisíveis de angioedema (AE) em subcutâneo e mucosas. O acometimento do trato gastrointestinal resulta em crises de dor abdominal intensa e potenciais intervenções cirúrgicas desnecessárias. A morte por

asfixia devido a edema de vias aéreas superiores é o evento mais temido, e mais de 60% dos pacientes com AEH relatam ao menos um evento de AE de laringe. Variantes em SERPING1, o gene que codifica o Inibidor de C1 (C1-INH) resultam no AEH com deficiência do C1-INH (AEH-C1INH) que pode ser do tipo 1, quando ocorre deficiência quantitativa do

1. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas - Campinas, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Submetido em: 25/04/2024, aceito em: 30/06/2024.

Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(2):151-5.

C1-INH, ou do tipo 2, quando o defeito do C1-INH é funcional. AEH com C1-INH normal (AEH-nC1INH) está associado a variantes em outros genes, com sete tipos descritos atualmente. Em uma proporção de pacientes com AEH, nenhum defeito genético foi identificado, portanto parte dos portadores tem causa desconhecida. O AEH-nC1INH é considerado mais raro que o AEH-C1INH, sendo a causa mais comum a presença de variantes no gene *F12*. O AEH-FXII também tem herança autossômica dominante¹⁻³.

O C1-INH inibe, em diferentes pontos, os sistemas de contato e calicreína-cininas. A ausência ou disfunção deste inibidor resulta num sistema em cascatas de ativação desinibida e a liberação final de bradicinina (BK). A liberação da BK resulta no aumento da permeabilidade vascular e no AE, pela sua ligação ao seu receptor B2 (BDKRB2). A ativação dos sistemas de contato e calicreína-cininas é iniciada com a conversão do FXII na sua forma ativa, FXIIa. O FXIIa cliva a pré-calicreína em calicreína e esta induz a liberação da BK a partir do cininogênio de alto peso molecular. No AEH-FXII, o FXII está mais sensível à ativação pela plasmina. Além do AEH-FXII, outras formas de AEH-nC1INH também são mediados pela BK, mas algumas formas do AEH-nC1INH são devido a uma maior fragilidade vascular, como é o caso do AEH-nC1INH por variante no ANGPT1, o gene da angiopoietina 1 (AEH-ANGPT1)^{1,2,4}.

Tratamentos eficazes estão aprovados para crise e para profilaxia de curto e longo prazo apenas para pacientes com AEH-C1INH. Em nosso meio, os medicamentos de primeira linha para o manejo das crises são o inibidor do BDKRB2, o icatibanto subcutâneo (SC), e o concentrado de C1-INH derivado de plasma humano endovenoso (pdC1-INH), enquanto o plasma fresco congelado é terapia de segunda linha e deve ser usado apenas por via endovenosa (EV), na ausência das terapias de primeira linha já citadas. A profilaxia de curto prazo é realizada com pdC1-INH EV como primeira linha, ou andrógenos atenuados como danazol e oxandrolona, sendo estes de segunda linha. O tratamento de primeira linha para a profilaxia de longo prazo, embora de difícil acesso, é com pdC1-INH EV, pdC1-INH subcutâneo (SC), lanadelumabe SC e berotralstat oral. Estes dois últimos são inibidores da calicreína. Pela disponibilidade limitada de terapias de primeira linha para profilaxia de crises, os andrógenos atenuados e o ácido tranexâmico, que são opções de segunda linha, ainda são comumente usados^{2,5-7}.

Até o momento, nenhum tratamento específico foi aprovado para o AEH-FXII e as estratégias terapêuticas atuais se baseiam nos tratamentos que demonstraram ser eficazes em pacientes com AEH-C1INH⁸. O manejo dos pacientes com AEH-FXII também inclui a interrupção de potenciais fatores desencadeantes, como os anticoncepcionais contendo estrogênio, a terapia de reposição hormonal e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA)^{9,10}.

O planejamento correto da gravidez em pacientes com AEH é importante para minimizar riscos à gestante e ao feto. Durante a gestação, mudanças na gravidade e na frequência das crises são imprevisíveis, podendo diminuir ou aumentar. Nas pacientes com AEH-FXII, os sintomas costumam piorar em condições de hiperestrogenismo, como a gestação. As crises de angioedema em gestantes costumam acometer principalmente o abdômen e as extremidades. Crises afetando as vias aéreas são menos frequentes, mas devem ser tratadas com urgência e preferencialmente com o pdC1-INH^{11,12}.

O icatibanto é um medicamento cuja segurança na gestação é desconhecida. Mesmo assim, pode ser utilizado em gestantes quando o pdC1-INH não está disponível ou quando a ação deste último é duvidosa para determinada paciente. Por razões éticas, não existem estudos controlados e randomizados sobre o uso destes medicamentos para o tratamento das crises de AEH na gestação. Porém, diversos estudos observacionais têm demonstrado eficácia e segurança do icatibanto para tratar as crises durante a gravidez. Portanto, até que mais dados estejam disponíveis, o uso do icatibanto durante a gestação não é recomendado como primeira opção, mas pode ser considerado na ausência da medicação de primeira linha, quando os benefícios superarem os riscos¹³⁻¹⁵.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino apresentava crises frequentes de dor abdominal de forte intensidade desde a infância, que pioraram aos 22 anos de idade. Além das manifestações abdominais, apresentava angioedema de extremidades e face. Inicialmente os episódios recorriam a cada 2 a 3 meses, em associação a traumas ou espontaneamente. A piora na gravidade dos sintomas coincidiu com o início do uso de anticoncepcional combinado. Com 24 anos foi diagnosticada com angioedema hereditário com variante patogênica em *F12* (AEH-FXII). Os exames

laboratoriais da ocasião revelaram valores normais de C4 e C1-INH (Tabela 1), e no teste genético foi encontrada a variante patogênica no exon 9 do gene *F12*, p.Thr328Lys (c.983C>A) em heterozigose. A história familiar é negativa, porém o pai, assintomático, é portador da mesma variante.

Tabela 1

Resultados dos exames laboratoriais iniciais

	Resultados	Valores de referência
C4	29 mg/dL	10-40 mg/dL
C1-INH	28 mg/dL	21-29 mg/dL

Com o diagnóstico de AEH-FXII o uso do anticoncepcional combinado contendo estrogênio foi suspenso e, como a paciente não tinha desejo de engravidar na ocasião, permaneceu em uso de anticoncepcional contendo apenas progesterona. Com esta conduta, a paciente permaneceu aproximadamente 10 anos completamente assintomática.

Com a intenção de engravidar, a paciente interrompeu a contracepção e aos 34 anos teve sua primeira gestação. Com 12 semanas de gestação, as crises recomeçaram e aumentaram em gravidade e frequência ao longo do tempo. O acesso a pdC1-INH foi negado, e foi então indicado tratamento profilático com ácido tranexâmico 500 mg/dia, com controle parcial e insatisfatório dos sintomas. Doses superiores a 500 mg/dia não foram toleradas por sintomas gástricos.

Com 30 semanas de gestação, apresentou uma crise de angioedema em orofaringe (Figura 1), sem outros sintomas associados. Devido ao risco de progressão e potencial obstrução das vias aéreas superiores e pela indisponibilidade do pdC1-INH, de primeira linha na gestação, foi optado por realizar o tratamento da crise com icatibanto SC, na dose de 30 mg, com a concordância da paciente após informações sobre riscos e benefícios. A escolha pelo icatibanto se deveu ao fato de que este medicamento estava disponível com a paciente para uso, desde o diagnóstico, previamente à gestação. O medicamento foi administrado após cerca de 4 horas do início da crise, com melhora referida após 2 horas e resolução

completa após 10 horas da administração. A paciente não apresentou nenhum evento adverso local ou sistêmico, imediato ou tardio. O parto ocorreu com 35 semanas e 2 dias de gestação, por sangramento secundário à placenta prévia centro total que já havia sido diagnosticada no início da gestação. O parto e o pós-parto foram livres de eventos, tanto para a mãe quanto para o recém-nascido.

Discussão

Gestantes com AEH podem ter uma piora considerável na frequência e na gravidade de sua doença. A exposição ao estrogênio, endógeno ou exógeno, tem influência tanto sobre as pacientes com AEH-C1INH tipos I e II, quanto nos portadores de AEH-FXII, porém ainda não se entende completamente esta relação. O AEH-FXII já foi considerado estrogênio-dependente, visto que algumas pacientes portadoras de variantes patogênicas em *F12* só passam a ter manifestações clínicas diante da exposição a este hormônio, como durante a gestação ou uso de anticoncepcionais que contenham estrogênio. Este hormônio pode agir em várias etapas da ativação em cascata dos sistemas de contato e caliceína-cininas, tanto em nível genômico quanto por vários receptores de membrana endoteliais. Entre os efeitos observados, estimula a liberação de algumas citocinas e da proteína do

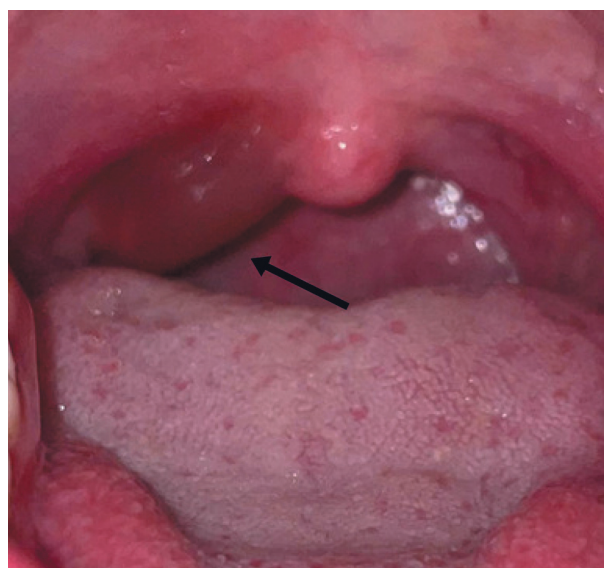


Figura 1

Angioedema hereditário de orofaringe ocorrido durante a gestação e tratado com icatibanto

choque térmico, a Hsp90, que são capazes de atuar nas células endoteliais, levando à conversão de pré-caliceína em caliceína, com posterior clivagem do HMWK e liberação de BK. Além disso, a caliceína também ativa o FXII, tanto de forma direta, quanto através da indução da degradação de plasminogênio em plasmina e consequente ativação por esta última. O estrogênio pode aumentar a expressão do receptor B2 da BK, além de intervir na atividade da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a degradação de BK^{1,16}.

Apesar da terapia de escolha para o tratamento das crises durante a gestação ser o pdC1-INH⁷, nesta paciente optou-se pelo uso do icatibanto, pela gravidade da crise e pela localização do angioedema em orofaringe, com potencial risco de progressão e obstrução das vias aéreas superiores. Além disso, a medicação de primeira linha, na ocasião, não estava disponível.

O icatibanto é classificado na categoria C, devido aos eventos adversos demonstrados em estudos com animais¹³. Os eventos adversos descritos em animais incluem parto prematuro, aborto, morte fetal e perda pré-implantação, sem evidências de teratogenicidade. Estudos observacionais em seres humanos relataram partos pré-termos em gestantes que receberam o icatibanto durante crises de AEH, sem outros registros de eventos adversos. No entanto, o conjunto de dados levantados é muito pequeno para se chegar a conclusões sobre a relação entre o uso da medicação e o aumento de incidência de prematuridade¹⁴. Uma preocupação relacionada à utilização de icatibanto durante a gravidez é o fato de que as células da decídua humana expressam os receptores BDKRB2 e os efeitos da inibição destes receptores, mesmo durante períodos transitórios, ainda são desconhecidos¹⁵. Apesar de alguns estudos observacionais relatarem casos de parto pré-termo em gestantes que fizeram uso do icatibanto, no caso da paciente descrita neste relato, o parto pré-termo não pôde ser atribuído à esta medicação, visto que este desfecho foi secundário às complicações da placenta prévia, cujo diagnóstico já havia sido realizado no primeiro trimestre da gestação.

Atualmente não existem medicamentos aprovados para o AEH-FXII, por falta de dados sólidos de ensaios clínicos. O tratamento destes pacientes baseia-se na experiência clínica com o AEH-C1INH já consolidada. A interrupção dos estrogênios exógenos é o primeiro passo no manejo de mulheres com suspeita de AEH-FXII antes do início de quaisquer

outras terapêuticas. Os medicamentos disponíveis e utilizados nos pacientes com AEH-C1INH para crise ou profilaxia, como o icatibanto, pdC1-INH (EV e SC), ácido tranexâmico, o lanadelumab injetável e, mais recentemente, berotralstat oral, modulam direta ou indiretamente o metabolismo da bradicinina e, portanto, podem ser úteis na condução dos pacientes com AEH-FXII. Vale ressaltar que o ácido tranexâmico é mais eficaz no AEH-FXII que no AEH-C1INH para profilaxia¹⁷.

O AEH, em todas as suas formas, impacta significativamente a qualidade de vida, a educação e o desempenho profissional dos pacientes. A dificuldade de diagnóstico precoce frequentemente está associada a múltiplas visitas ao pronto-socorro, erros diagnósticos, intervenções cirúrgicas desnecessárias, aumento da ansiedade e depressão, resultando em maior risco à vida^{3,17}. Alguns estudos nacionais estimam que a demora no diagnóstico em pacientes com AEH varie entre 14-18 anos no Brasil. Uma combinação do desconhecimento por parte dos médicos dessa condição clínica e a dificuldade de acesso a exames de triagem e diagnóstico favorecem esse atraso. É imperativo o desenvolvimento de ações coordenadas para aumentar a conscientização do AEH, tanto pelos profissionais da saúde, especialistas e não especialistas, quanto pela população^{7,18}.

Conclusão

Atualmente não existe tratamento direcionado especificamente para o manejo de pacientes com AEH-FXII. As terapêuticas empregadas baseiam-se no tratamento instituído para o AEH-C1INH. Apesar da indisponibilidade de estudos controlados sobre o uso do icatibanto na gestação, este medicamento tem sido descrito como uma opção terapêutica eficaz e segura nestas pacientes. Nos diversos relatos descritos até o momento, não há evidência de efeitos adversos relacionados à paciente ou ao feto. Portanto, é possível considerar o uso deste, na ausência da opção de primeira linha, considerando riscos e benefícios de forma individualizada e compartilhada.

Referências

1. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras do angioedema hereditário 2022 - Parte 1: definição, classificação e diagnóstico. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):151-69.

2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022. doi:10.1111/all.15214.
3. Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, Gonçalves RF, Ferriani MPL, Moreno AS, et al. Unnecessary Abdominal Surgeries in Attacks of Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:60-5.
4. Dias MM, Moreno AS, Maia LSM, Nunes FL, Campos WN, Ferriani MPL, et al. A cost-effective algorithm for diagnosis of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Applying molecular approach to clinical practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8:419-421.e4.
5. Arruda LK, Ferriani MPL. Treatment of hereditary angioedema: When the goal is having a normal life. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:80-2.
6. Cohn DM, Arruda LK. Preventing Deaths from Angioedema: It's Time to Look Ahead. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1775-6.
7. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, Alonso MLO, Arruda LK, Aun MV, et al. Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 - Parte 2: terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):170-96.
8. Garcia JFB, Takejima P, Veronez CL, Aun MV, Motta AA, Kalil J, et al. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1406-8.
9. Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:289.
10. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and *F12* Mutations in 42 Brazilian Families. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6:1209-16.e8.
11. Loli-Ausejo D, Hernández-Martín I, Cabañas R, Entrala A, Gutiérrez-Alvariño M, Martínez-Sánchez N, et al. Tranexamic Acid Plus Bemiparin Sodium as Long- Term Prophylaxis in a Patient With FXII-HAE During Pregnancy: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30:464-5.
12. Gabriel N, Marcelino F, Ferriani MPL, Arruda LK, Campos RA, Gonçalves RF, et al. Pregnancy in Patients With Hereditary Angioedema and Normal C1 Inhibitor. *Front Allergy*. 2022;3:846968.
13. Šimac DV, Štimac T, Novak S. Is Icatibant Safe for the Treatment of Hereditary Angioedema During Pregnancy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22:135-40.
14. Riedl MA. Hereditary Angioedema During Pregnancy: Considerations in Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):145-57.
15. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8:178-81.
16. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I, Gobert D, Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106080.
17. Jones D, Zafra H, Anderson J. Managing Diagnosis, Treatment, and Burden of Disease in Hereditary Angioedema Patients with Normal C1-Esterase Inhibitor. *JAA*. 2023;16:447-60.
18. Chong-Neto HJ, Aroni BP, Mansour E, Toledo E, Serpa FS, Arruda LK, et al. Are pediatricians familiar with hereditary angioedema? *World Allergy Organ J*. 2023 Jun 10;16(6):100783.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Caroline Rosa Emergente Coutinho
E-mail: c.rosacoutinho@gmail.com